

体液中のイオンに関する一考察 (第 4 報)

—特にリン酸およびその化合物について……その2—

舟 木 行 雄

A consideration of Ions in the Bodyfluid (Part 4)

(especially about Phosphoric-acid and its compounds—No. 2)

Yukio Funaki

前報¹⁾では、生体中で高エネルギー化合物としてのリン酸およびその化合物について、物理化学的な考察を述べた。そして特にCohn²⁾により、¹⁸Oを使用してC—O結合形成による、D—グリセリンアルデヒド—3—リン酸へのリン酸結合がおり、ついでP—O結合が切れてリン酸基がはずれることが明らかにされて以来、リン酸化合物の構造的な解釈と反応論に大きな発展の道を開いたことは注目に値する。本報は、生体中におけるリン酸エステル、ポリリン酸の性質およびそれらと酸素や金属イオンとの関係などについて考察を述べる。

生物系におけるリン酸エステルの役割はきわめて重要であって、その範囲は遺伝物質であるDNAに見られる構造的機能からATPが代表的な例であるように、生化学的に合成における中間体として発揮する能力に至っている。

リン酸誘導体を構造要素として備えている分子のおもな特徴は、リン原子に結合した酸素原子上に負の電荷を有していることである。簡単な分子では負電荷は酵素との結合部位としての働きをするか(NAD分子の酵素との結合など)または、脂質—極性非脂質間の界面の安定化(α—レシチンなど)にたずさわっている。リン酸エステルの重合体(DNA, RNA)にあつては、負電荷は

表—1 各種リン酸の解離定数

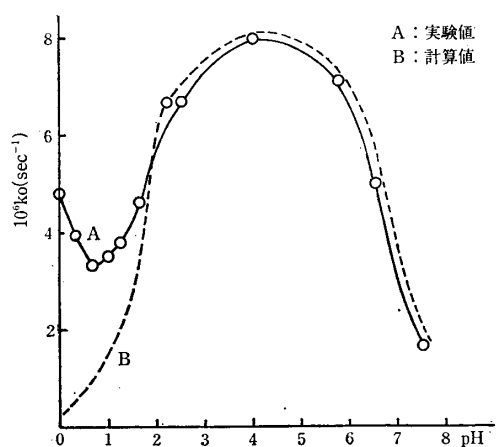
化合物 (T. °C)	pK ₁	pK ₂	pK ₃	pK ₄
H ₃ PO ₄ (25°)	2.13	7.21	13.0	—
H ₄ P ₂ O ₇ (18°)	0.85	1.96	6.68	9.39
H ₃ P ₃ O ₁₀ (25°)	—	1.06	2.30	6.26
CH ₃ OP ₃ O ₃ H ₂ (22°)	1.52	6.58	—	—
(CH ₃ O) ₂ PO ₂ H(25°)	0.76	—	—	—
CH ₃ COPO ₃ H ₂	—	4.80	—	—
CH ₂ —O—P(=O)(OH) ₂	0.70	—	—	—
CH ₂ —O—P(=O)(OH)(O—)	—	—	—	—

その分子の形と関係していると思われるが、多電解質の挙動についてはまだ十分に解明されていない。

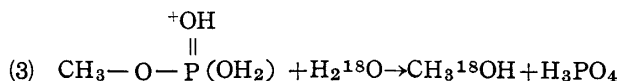
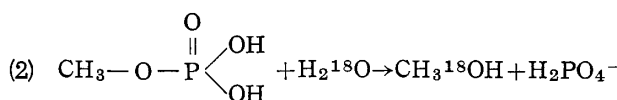
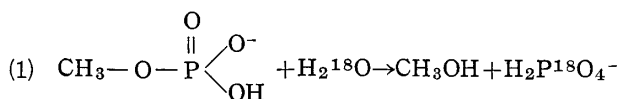
生物学的に重要なリン酸は全て少なくとも1個以上の解離し得る水素原子をもっている。リン酸は非常に強い酸であることから、多くのリン酸エステルは生理pH下で、ほとんど解離している。数種のリン酸エステルのpKa値を表—1に示す³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾。

モノリン酸エステルの加水分解速度は、速度をpHに対してプロットしたものを図—1に示すが、pH4に最も速度が極大になっている⁹⁾¹⁰⁾。

図—1 メチルリン酸の加水分解反応のpHと速度との関係 (100°C)



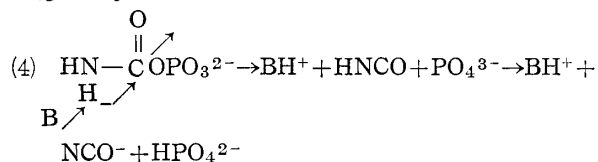
また、メチルリン酸の加水分解機構を¹⁸Oの水を使用するためと、次の式(1)、(2)、(3)



となり、モノアニオンはもっぱら、P—O結合の開裂で反応は進み、中性分子はC—O結合の切断によってのみ反応を起すが、共役酸はこれら両開裂過程をとる⁵⁾。

また、 α -D グルコース-1-リン酸の酸溶液中での加水分解速度は、メチルリン酸の中性加水分解速度の約 10^3 倍であると考えられている¹¹⁾。

このモノアニオンはP—O結合の開裂によって加水分解されるが、中性分子ではC—O結合の切断だけが起り、メチルリン酸の中性分子の加水分解機構とは異ったイオン化を経る機構で反応しているものと考えられる¹²⁾。そして、モノリン酸において、ジアルキルリン酸の加水分解¹³⁾や、トリアルキルリン酸の加水分解¹⁴⁾、あるいは式(4)のような、カルバミルリン酸からシアン酸イオンとリン酸イオンが形成される脱離反応の型をとるものもある¹⁵⁾。



以上はリン酸エステルとモノリン酸の性質の一端について述べたが、次にポリリン酸について述べる。

生体中にはP—O—PまたはP—O—P—O—P結合をもった化合物が広範囲にわたって存在していて、それらが物学的活性を有していることは周知のことであるが、リン酸エステル特有の複雑な性質が、ポリリン酸誘導体では、さらに複雑化している。それは、ポリアニオンとカチオンの会合によって理論的にも実験的にも困難な点が多々ある¹⁶⁾。

NADの合成やCoAの合成など複雑な構造をした天然に産するポリリン酸の合成研究においては、すぐれた成果をもたらしているが、ポリリン酸に関する反応機構の面の研究は比較的乏しい状態である¹⁷⁾¹⁸⁾。

テトラアルキルピロリン酸のような簡単な誘導体でさえも複雑な挙動を呈し¹⁹⁾、テトラエチルピロリン酸は分子の組み換えが起き、いくつかのリン酸エステルの混合物となる²⁰⁾。そこでポリリン酸の研究分野では、現に取り扱っているものが目的とするポリリン酸誘導体であって、組み換えによる生成物ではないことを確かめてからおこなうことが重要なこととなってくる。これから考察していく反応機構は比較的簡単なものを例にあげてはいるが重要である。

ピロリン酸イオンは、多くの生化学上の反応に現われ、 37°C で中性のpHの下では比較的安定である。トリリン酸イオンは重要な生化学的活性のある物質であるとの積

極的な根拠はないが、無機リン酸の酵素的合成²¹⁾や、生化学におけるモノアルキルトリリン酸(ATPなど)の重要性などから、トリリン酸イオンは大いに意義のあるものであることが考えられる。そこで、種々のピロリン酸イオンと数種のトリリン酸イオンの加水分解速度を表-2に示した²²⁾²³⁾²⁴⁾。

表-2 ポリリン酸の加水分解速度

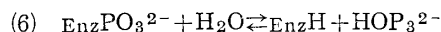
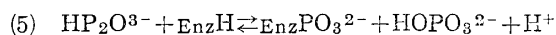
反応物質 *)	T, $^\circ\text{C}$	K, sec^{-1}	E, Kcal/mole
$\text{H}_5\text{P}_2\text{O}_7^+$	70	7.0×10^{-4}	21.9(328 $^\circ\text{C}$)
$\text{H}_4\text{P}_2\text{O}_7$	70	6.6×10^{-4}	28.1(328 $^\circ\text{C}$)
$\text{H}_3\text{P}_2\text{O}_7^-$	70	9.6×10^{-4}	—
$\text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7^{2-}$	70	9.25×10^{-6}	—
$\text{H P}_2\text{O}_7^{3-}$	70	1.23×10^{-6}	—
$\text{P}_2\text{O}_7^{4-}$	70	—	—
$(\text{H}_4\text{P}_2\text{O}_7 + \text{H}_3\text{P}_2\text{O}_7^-)$	60	1.12×10^{-5}	—
$(\text{H}_3\text{P}_2\text{O}_7 + \text{H}_2\text{P}_2\text{O}_7^{2-})$	49.8	5.41×10^{-6}	22.8(313 $^\circ\text{C}$)
$(\text{H}_4\text{P}_3\text{O}_{10} + \text{H}_3\text{P}_3\text{O}_{10}^-)$	60	1.14×10^{-4}	—
$(\text{H}_4\text{P}_3\text{O}_{10} + \text{H}_3\text{P}_3\text{O}_{10}^-)$	49	2.69×10^{-5}	22.9(313 $^\circ\text{C}$)

*) 水の関与を無視した場合の遷移状態の組成に相当する。すなわち、 $\text{H}_5\text{P}_2\text{O}_7^+$ は $\text{H}_4\text{P}_2\text{O}_7$ と H_3O^+ の反応に相当する遷移状態の組成を表わしている。

つぎに、リン酸と酵素との関係の一端を述べる。

マグネシウムの存在下でピロリン酸を特異的に触媒加水分解してリン酸を与える酵素が、酵母から結晶状に単離されている²⁵⁾。この酵素は Mg^{2+} の存在で、アルキルピロリン酸(ADP, ATP, サイアミンPPなど)の加水分解反応は促進しないが、 Zn^{2+} が存在すると、これらの反応にも触媒作用を示す²⁶⁾。pH7.2で最大活性を与えるのに必要な Mg^{2+} の濃度はピロリン酸の濃度に等しいときである。

また、この酵素は H_2^{18}O とリン酸イオンとの間の速い酵素交換反応を触媒する。酵素交換反応は、 ^{32}P を含むリン酸が、ピロリン酸の中に交換されてとりこまれる速度よりも数百倍も速い²⁷⁾。これらのことから式(5)と(6)に従って中間体として酵素—リン酸化合物が形成されるものではないかと考えられている²⁷⁾。

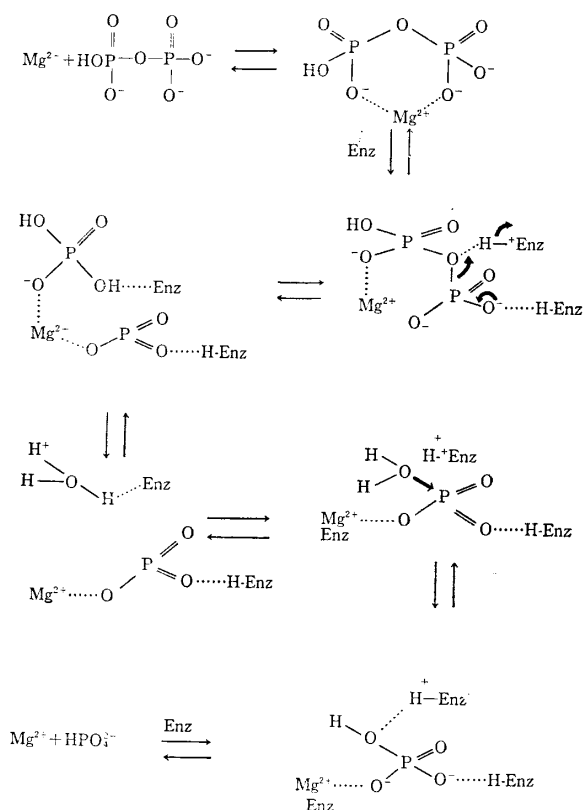


さらに、この酵素—リン酸化合物は、酵素中のある置換基とリン原子の間に共有結合ができていたものと考えられているが、また一方、リン酸と酵素との間に単にイオニックな相互作用があるとも考えられる²⁷⁾。

この機構(図-2)では中間体としてメタリン酸が形

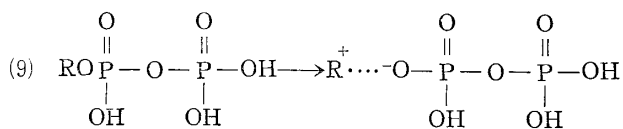
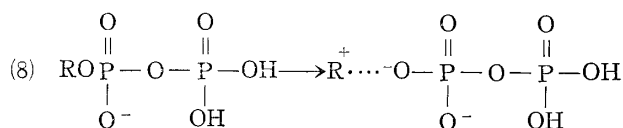
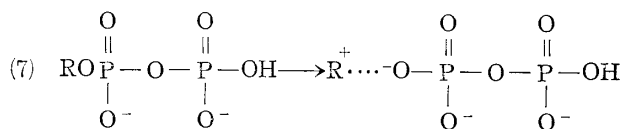
成されるものと考え、これが水と反応してリン酸になるか、またはリン酸と反応してピロリン酸を与えるものとする。 Mg^{2+} はこれらの中間体や遷移状態を適当な空間構造をもつように配置する際に、多分に重要な役割を果すものと思われる。

図—2 ピロホスファターゼの作用機構



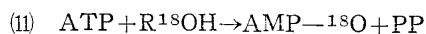
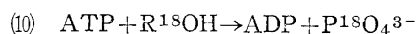
生化学過程におけるピロリン酸基の役割は、スクワレンの生合成の中間体である 3, 3-ジメチルアリルピロリン酸とその同族化合物の作用によって明らかであり、アリルピロリン酸は中性溶液中ではかなり安定であるが、酸に対して非常に敏感で、急速に加水分解されてしまう²⁸⁾。また、グルコースリン酸の中性分子がグルコピラノシリオンにイオン化することは知られていることだが、これらのアニオンの脱離基としての機能は、それらアニオンの元となる酸の酸度と大体平行な関係があるので、アリルピロリン酸はイオン化してアリルカルボニウムイオンとなるものと思われる。アリルピロリン酸の酸加水分解で 2 種類のアルコールの異性体が生ずることの化学的な証明もおこなわれていて、アリルカルボニウムイオンが形成されているということも一致している²⁹⁾。アリルピロリン酸の性質を知るには、正電荷の中心から 2 個の陰イオンをとり除く方が、1 個の陰イオンを除くよりも困難であり、勿論、3 個の陰イオンを除く

はさらに困難であるということである。これらを式(7), (8), (9)に示す。



このようにみえてくると、生物系は不要な加水分解反応の起るおそれもなく、ただ必要なものだけ反応性に基の移転を非常に有効におこなっている。この除ピロリン酸はその陰イオンを陽イオンで中和することによって活性化されることができわけ、ピロリン酸の反応の促進にたずさわっている Mg^{2+} のおもな機能は、ピロリン酸の負電荷を中和することであると考えられる。

ATP の反応については、ATP 分子によって起る二つのおもな反応経路は式(10), (11)で示される³⁰⁾。



また、式(12)に相当する反応も少なくとも二つは知られている³¹⁾³²⁾。

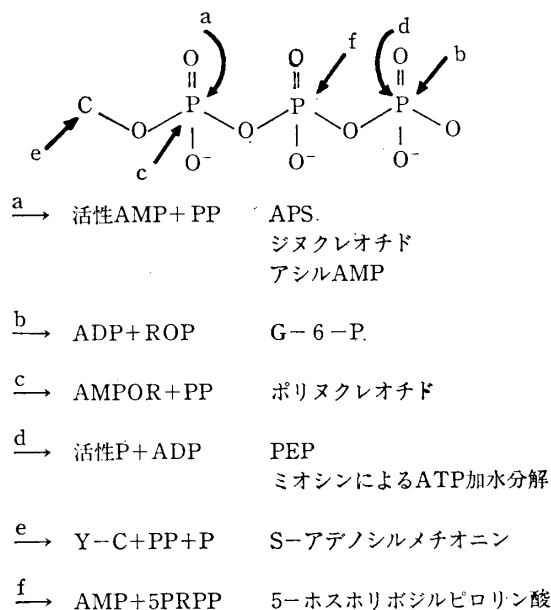


ATP の反応は、その反応機構により三つの組に分けられている：1) 一般にみられる攻撃位置として第一のリン原子か、または末端リン原子上での置換を含む反応。2) 炭素原子上での置換を含む反応。3) 活性中間体を形成する反応：であり、これら三つの組に属する反応経路を図—3 に示す。

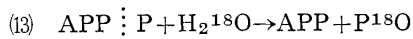
活性中間体は、交換反応の実験結果と照らしてみても、酵素とリン原子との間に共有結合をもつ酵素—リン酸化合物に相当する。これらの活性中間体は、これより先に化学上の問題で提案されてきた理由に基づいてその可能性が考えられたのである³³⁾。

また、ミオシンによる、ATP の加水分解過程は、活性

図-3 ATPの反応経路

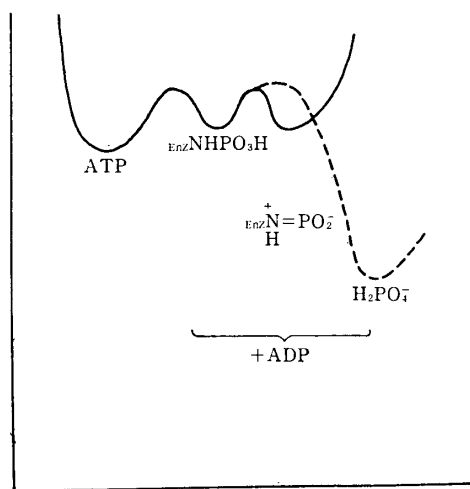


化にあずかる2価のイオンの性質によって異なることが報告されている。すなわち、式(13)に示す全反応において、 Ca^{2+} が存在する場合には H_2^{18}O から1原子の ^{18}O をとりこむが、 Mg^{2+} を使用すると2~3原子の ^{18}O がとりこまれる³⁴⁾³⁵⁾。



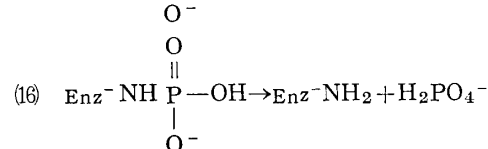
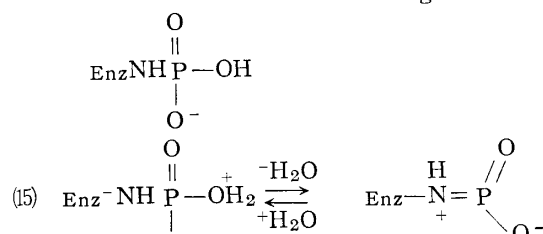
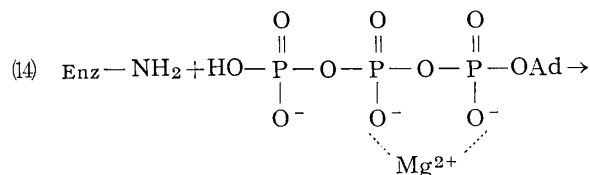
酸素交換によって無機リン酸またはATPにとりこまれることはなく、リン酸あるいは、ADPが交換してATPにとりこまれることもない³⁴⁾³⁵⁾。したがって、この反応のポテンシャルエネルギーを反応座標に示すと、図-4になる。

図-4 ミオシンによるATPの加水分解

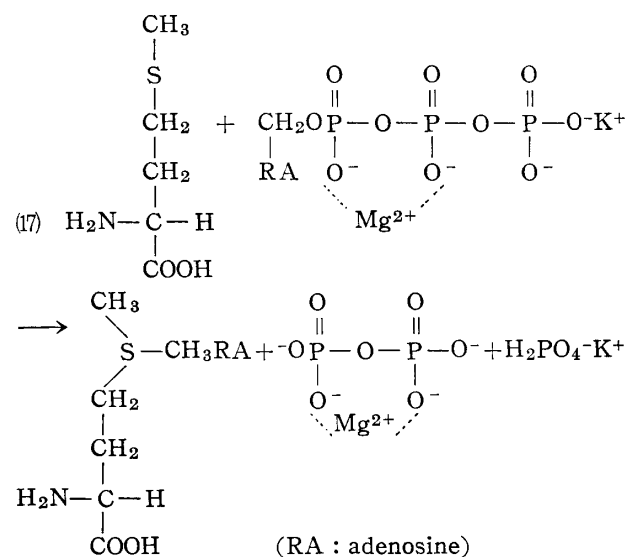


また、メタリン酸の中間体は酵素と結合しているもの

と考えられそうであるが、このような中間体は、溶液中でリン酸と容易に交換しない酵素と結合した型のリン酸であろう。このように交換しない例も知られているが、これらは通常中間体が他の分子に変換されるような場合に見出されている。したがって、現在の場合、アミノ基とリン原子との間に共有結合がおこったと考えることが妥当ではなかろうか。リン酸とは交換せずに、水の酸素とだけ交換する機構は、式(14)、(15)、(16)で示すような可能性で表わされる。



その機構が直にはっきりと理解しにくい反応に、 Mg^{2+} と1価のイオン(K^+ , NH_4^+ など)の両イオンが存在するところで酵素によって促進させるメチオニンからS-アデノシルメチオニンへの変換がある³⁶⁾。この反応ではピロリン酸もリン酸も形成され、リン酸はATPの末端リン原子からできるものと考えられている。その反応を式(17)に示す。



つぎに、リン酸と金属イオン触媒の関係について述べる。

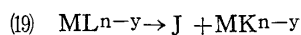
酵素反応および非酵素反応において、金属イオンがリン酸およびポリリン酸の反応に大きな影響を与える一般的な型で述べるが、リン酸またはピロリン酸が金属イオンと結合すると、そのカチオンと配位子と両方の性質を変える。式(18)の反応で表わされる錯体の安定度定数は表一3に数例示した。解離に対する錯体の安定を支配する因子には、M、LおよびMLの溶媒和の相対的な大きさや、Mのイオン半径やLの空間構造や、Mの電子配置などがあって、Ca²⁺、Mg²⁺、Sr²⁺のような互に関連のある一連のカチオンと種々の配位子との錯体においても、固定した安定性の順序は見られない³⁷⁾。



表一3 錯体の安定度数¹⁶⁾ $K = \frac{[ML]}{[M][L]}$ (K: l/mole)

配 位 子	カ チ オ ン					
	K ⁺	Na ⁺	Li ⁺	Mg ²⁺	Ca ²⁺	Sr ²⁺
HPO ₄ ²⁻	3	4	5	76	50	33
P ₂ O ₇ ⁴⁻	6	10	240	250,000	1,000	—
P ₃ O ₁₀ ⁵⁻	25	44	740	680,000	90,000	—
AMP ²⁻	2	3	4	100	58	21
ADP ³⁻	6	7	14	1,400	660	310
ATP ⁴⁻	11	14	38	11,000	5,900	1,100
AQP ⁵⁻	19	27	80	—	—	—
P ₂ O ₈ ⁴⁻	10	10	22	2,140	—	—

配位子LがJとKの二つに分かれて、Kがそのままカチオンと配位しているような型の反応は、式(19)で表わされる。



こうした場合の錯体の反応性は活性自由エネルギーで決定される。このエネルギーは、生成物JとMKの安定性に反映され、二つの平衡反応で形成される二つの生成物MKとMK'を比較することにより、いずれの反応が速いかが判明できる。また、反応物に対する安定度定数からカチオンの触媒としての有効性の度合については予測することはできない。そこで、特に注目したい反応が実際に酵素—金属イオン—配位子錯体であることをさらに

考えると、カチオンの触媒としての活性を評価する問題がいかに困難であるかが理解できる。

ポリリン酸の酵素反応を触媒する場合のMg²⁺の主要な機能は、ポリリン酸の負電荷を中和し、求核種の接近をしやすいことである。しかし、問題は単に考えられる程たやすいことではない。もし、単にキレーションだけで加水分解に必要なATPの活性化が十分であるとすると、アルキルトリリン酸が実際に存在することも考えられなくなり、加水分解反応が特異的であるということも説明ができなくなる。ATPは生物系においては、かなり安定なばかりでなく、pH8.5~8.8ではCa²⁺またはMg²⁺が存在しても加水分解速度に特に変化は見られない。したがって、ATPの反応に関与する酵素が、Mg—ATP結合体をさらに化学的に活性化すると思われる³⁸⁾³⁹⁾。

この酵素による活性化の性質についての手掛りも、1—プロパノール中でテトラベンジルピロリン酸のCa²⁺またはMg²⁺による活性化された反応に対する実験について、わづかに見出されている¹⁹⁾⁴⁰⁾。

酵素上に適当な塩基性置換基がある場合は、遷移状態にあるプロトンの除去によって攻撃試剤XOHの求核性を増し、XOHがATPの特定のリン原子に求核的攻撃をするように誘導する。また、酵素はATPがMg²⁺と錯体を形成したあと、まだ残っている負電荷を中和するのに1個または2個のプロトンあるいは強い水素結合を与える³³⁾。酵素はまた、酵素—ATP—Mg²⁺錯体内に形成されているある種のキレーションを律するのに関係して、Mg²⁺とキレーションを作る可能性のある結合には、第一および第二リン—酸素結合、第二および第三リン—酸素結合、3個の全部のリン—酸素結合または、これらの中の一つと他はアデノシン部分のリボミル酸素などがある。ATP—Mg²⁺またはATP—Ca²⁺錯体の溶液中での構造には、アデニン環は金属イオンに配位していないことはNMRスペクトルで環の水素の化学シフトが金属イオン錯体形成によって変化しないことから示されている⁴¹⁾。

2, 6—オールチジンとCa²⁺の結合が、1—プロパノール中でテトラベンジルピロリン酸と反応する場合は、P—O結合開裂の速度はCa²⁺が存在しないところで、テトラベンジルピロリン酸が立体障害のある塩基との反応よりも約10⁵倍も速いものと推定されている¹⁹⁾。酵素—リン酸化合物が形成される酵素反応では、活性部位に存在する適当な求核置換基がATPの酵素触媒反応に関与しているものと思われる。基本的にはこれと同じ考えが

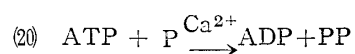
他の理由に基づいて以前に発表されている³⁴⁾。

また、ジアニオンの加水分解は Mg^{2+} によって加速されるが、アセチルリン酸のモノアニオンは加速されない⁴²⁾。カルボニル基の酸素とリン酸の酸素と Mg^{2+} がキレーションを形成した環状キレートを経過中間体として表わすことができるが⁴²⁾、 Mg^{2+} は単にリン原子付近の負電荷を減じ、求核攻撃の受けやすさを増す機能をしているものとみなした方が妥当ではなかろうか。

また Ba^{2+} 触媒のリン酸エステルの加水分解では、C—O結合開裂よりもP—O開裂機構が優先する⁴³⁾。 Ca^{2+} がアルカリ性条件下では、エチレンリン酸の加水分解を促進しないのは、テトラベンジルピロリン酸の反応においては有効であったのと対照的である⁸⁾。 Ce^{3+} および La^{3+} も、ある種のリン酸エステルの加水分解速度を増加することが知られている⁴³⁾。

また、 Hg^{3+} はビニルリン酸誘導体の加水分解反応を急速に起らせる効果があると報告されている⁴⁴⁾⁴⁵⁾。ある種の抗コリンエステラーゼ（ジイソプロピルホスホフルオリデートなど）の加水分解速度は2価の Cu^{2+} によって著しく増大するという報告もある⁴⁶⁾。

リン酸およびポリリン酸の反応におよぼす金属イオンの触媒効果に関するさらに進んだ研究は、化学の立場からもまた生化学の立場からも必要であり、さらに望まれるところであろう。たとえば、ADPおよびATPが Ca^{2+} と結合する速度は Mg^{2+} よりも約 10^2 倍も速い⁴⁷⁾。2価の金属イオンによって促進されるATPの求核剤としての注目に価する反応例も報告されていて、大部分のATPと Ca^{2+} とが1:1錯体を形成するのに必要な濃度だけ Ca^{2+} が存在する場合に、ATPとリン酸は式(20)に示されるように反応してADPとピロリン酸とを形成する⁴⁸⁾。



1価のカチオン、ことに K^+ は任意の時間内に形成されるピロリン酸の量を増大する⁴⁹⁾。カルボキシレートアニオン（酢酸アニオンなど）は、ATPと反応してアシルリン酸を与えることは、このアシルリン酸をヒドロキサム酸に変換して確認している。この変換反応に最も活性の強い触媒は Be^{2+} であるが、 Be^{2+} は式(20)の反応に対しては比較的有効ではない⁵⁰⁾。

以上のような注目すべき反応をさらに深く考えることを進ませないおもな原因は、反応混合物中に存在している物質の個々の知見に乏しいことではないであろうか。このことは、生体であるが故にすべての物質についても

あてはまることであろう。ここに生物学のむつかしさと興味があり、研究者としての重大さをさらに感ずる。

文 献

- 1) Funaki, Y. : The Faculty Journal of Komazawa Women's Junior College., 10, 9, (1976)
- 2) Cohn, M. : J. Biol. Chem., 201, 735 (1953)
- 3) Pitzer, K. S. : J. Am. Chem. Soc., 95, 2365 (1973)
- 4) Watters, J. I., Loughran, E. D. & Lambert, S. M. : J. Am. Chem. Soc., 78, 4855 (1956)
- 5) Bunton, C. A., Llewellyn, D. R., Oldham, K. G. & Vernon, C. A. : J. Chem. Soc., 3574 (1958)
- 6) Bunton, C. A., Mhald, M. M., Oldham, K. G., & Vernon, C. A. : J. Chem. Soc., 3293 (1960)
- 7) Lipmann, F. & Tuttle, L. C. : Arch. Biochem., 13, 373 (1947)
- 8) Haake, P. C. : Ph. D (Herberd Univ.) (1960)
- 9) Bailly, M. C. : Bull. soc. chem. France, 9, 421 (1942)
- 10) Desjobert, A. : Bull. soc. chem. France, 14, 809 (1947)
- 11) Desjobert, A. : Bull. soc. chem. biol., 33, 42 (1951)
- 12) Bunton, C. A., Llewellyn, D. R., Oldham, K. G., & Vernon, C. A. : J. Chem. Soc., 3588 (1958)
- 13) Brown, D. M., & Todd, A. R. : J. Chem. Soc., 52 (1952)
- 14) Khorana, H. G., Tener, G. M., Wright, R. S., & Moffat, J. G. : J. Am. Chem. Soc., 79, 430 (1957)
- 15) Jones, M. E., & Lipmann, F. : Proc. Natl-Acad. Sci. U. S., 46, 1194 (1960)
- 16) Bock, R. M. : "The Enzymes." vol. 2, Chap. 1. Academic Press, Inc., New York, 1960
- 17) Hughes, N. A., Kenner, G. W. & Todd, A. : J. Chem. Soc. 3733 (1957)
- 18) Moffat, J. G., & Khorana, H. G. : J. Am. chem. Soc., 33, 663 (1961)
- 19) Westheimer, F. H. : Chem. Soc. (London), Spec. Publ. No. 8, 1. 1957
- 20) Schwarzmann, E., & Van Wazer, J. R. : J. Am. Chem. Soc., 83, 365 (1961)
- 21) Kornberg, A., Kornberg, S. R., & Sims, E. S. : Biochim. et Biophys. Acta, 20, 215 (1956)
- 22) Campbell, D. O., & Kilpatrick, M. L. : J. Am.

- Chem. Soc., 76, 893 (1954)
- 23) Van Wazer, J. R., Griffith, E. J., & McCullough, J. F. : J. Am. Chem. Soc., 77, 287 (1955)
 - 24) Friss, S. L. : J. Am. Chem. Soc., 74, 4027 (1952)
 - 25) Kunitz, M., & Robbins, P. W. : "The Enzymes," vol. 5, Chap. 11, Academic Press, Inc., New York, 1961
 - 26) Schlesinger, M. J., & Coom, M. J. : Biochim. et Biophys. Acta, 41, 30 (1960)
 - 27) Cohn, M. : J. Biol. Chem., 230, 369 (1958)
 - 28) Agranoff, B. W., Eggerer, H., Henning, U., & Lynen, F. : J. Am. Chem. Soc., 81, 1254 (1959)
 - 29) Cornforth, J. W., & Popják, G. : Tetrahedron Letters, No. 19, 29~35 (1959)
 - 30) Boyer, P. S., & Stulberg, M. : Proc. Natl. Acad. Sci. U. S., 44, 92 (1958)
 - 31) Khorana, H. G., Fernandes, J. F., & Kornberg, A. : J. Biol. Chem., 230, 941 (1958)
 - 32) Forsander, O. : J. Cellular Comp. Physiol., 54, Suppl. 1, 22 (1959)
 - 33) Todd, A. : J. Cellular Comp. Physiol., 54, suppl. 27 (1959)
 - 34) Koshland, D. E., Budenstein, Jr. Z., & Kowalsky, A. : J. Biol. Chem., 211, 279 (1954)
 - 35) Levy, H. M., & Koshland, D. E. : J. Am. Chem. Soc., 80, 3164 (1958)
 - 36) Cantoni, G. L., & Durell, J. : J. Biol. Chem., 225, 1033 (1957)
 - 37) Irving, H. M. N. H. : "International Conference on Coordination Chemistry," Chem. Soc. (London), Spec. Publ. No. 13, P. 23, 1959
 - 38) Nanninga, L. B. : J. Phys. Chem., 61, 1144 (1958)
 - 39) Liebecq, C., & Jacquemotte-Louis, M. : Bull. soc. chim. biol., 40, 759 (1958)
 - 40) Dudek, G. O., & Westheimer, F. H. : J. Am. Chem. Soc., 81, 2641 (1959)
 - 41) Hammes, G. G., Maciel, G. E., & Waugh, J. S. : J. Am. Chem. Soc., 83, 2394 (1961)
 - 42) Koshland, D. E. Jr. : J. Am. Chem. Soc., 74, 2286 (1952)
 - 43) Haake, P. C., & Westheimer, F. H. : J. Am. Chem. Soc., 83, 1102 (1961)
 - 44) Baer, E., Ciplyauskas, L. J., & Visser, T. : J. Biol. Chem., 234, 1 (1960)
 - 45) Schmidt, G., Ottenstein, B., Spencer, W. A., Keck, K., Blietz, R., Papas, J., Porter, D., Levin, M. L., & Thanhauser, S. J. : A. M. A. J. Diseases Children, 97, 691 (1959)
 - 46) O'Brien, R. D. : "Toxic Phosphorus Ester," Academic Press, Inc., New York, 1960
 - 47) Eigen, M., & Hammes, G. G. : J. Am. Chem. Soc., 82, 5952 (1960); 83, 2786 (1961)
 - 48) Lowenstein, J. M. : Biochem. J., 70, 222 (1958)
 - 49) Lowenstein, J. M. : Biochem. J., 75, 269 (1960)
 - 50) Lowenstein, J. M., & Schatz, M. N. : J. Biol. Chem., 236, 305 (1961)